

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-192681

(P2003-192681A)

(43)公開日 平成15年7月9日(2003.7.9)

(51)IntCl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
C 0 7 D 333/02		C 0 7 D 333/02	4 H 0 3 9
C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0
// C 0 7 M 7:00		C 0 7 M 7:00	

審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 6 頁)

(21)出願番号	特願2001-397944(P2001-397944)	(71)出願人	000006035 三菱レイヨン株式会社 東京都港区港南一丁目6番41号
(22)出願日	平成13年12月27日(2001. 12. 27)	(72)発明者	小倉 邦義 神奈川県横浜市鶴見区大黒町10番1号 三 菱レイヨン株式会社化成品開発研究所内
		(72)発明者	森 浩幸 神奈川県横浜市鶴見区大黒町10番1号 三 菱レイヨン株式会社化成品開発研究所内
		(72)発明者	井上 祥来 神奈川県横浜市鶴見区大黒町10番1号 三 菱レイヨン株式会社化成品開発研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 (S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール及び(S)-3-N-メチルア
ミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールの製造方法

(57)【要約】

【課題】 1-(2-チエニル)-3-クロロプロパン-1-オン及
び(S)-3-N-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール
の工業的な製造方法を提供する。

【解決手段】 1-(2-チエニル)-3-クロロプロパン-1-オ
ンを、遷移金属を含む不斉水素化触媒、塩基および光学
活性含窒素化合物の存在下に水素と反応させて不斉水素
化することを特徴とする(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-
1-プロパノールの製造方法。チオフェンと3-クロロプロ
ピオン酸クロライドをフリーデルクラフツ触媒存在下で
反応して得られた1-(2-チエニル)-3-クロロプロパン-1-
オンを遷移金属を含む不斉水素化触媒、塩基および光学
活性含窒素化合物の存在下に水素と反応させ不斉水素化
することにより(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパ
ノールを得、これをメチルアミンと反応させる工程から
なる(S)-3-N-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノ
ールの製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 1-(2-チエニル)-3-クロロプロパン-1-オンを、遷移金属を含む不斉水素化触媒、塩基および光学活性含窒素化合物の存在下に水素と反応させて不斉水素化することを特徴とする(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールの製造方法。

【請求項2】 下記1)~3)の工程からなることを特徴とする(S)-3-N-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールの製造方法。

1) チオフェンと3-クロロプロピオン酸クロライドをフリーデルクラフツ触媒存在下で反応させることにより1-(2-チエニル)-3-クロロプロパン-1-オンを得る第一工程。

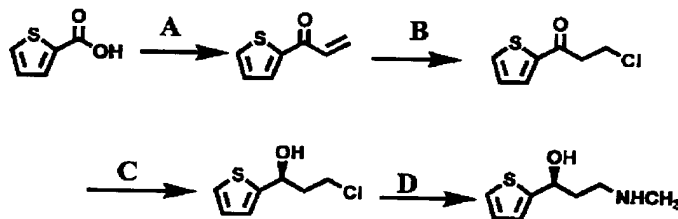
2) 1-(2-チエニル)-3-クロロプロパン-1-オンを、遷移金属を含む不斉水素化触媒、塩基および光学活性含窒素化合物の存在下に水素と反応させることにより(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールを得る第二工程。

3) (S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールをメチルアミンと反応させることにより(S)-3-N-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールを得る第三工程。

【請求項3】 遷移金属を含む不斉水素化触媒が第VIII族遷移金属の錯体である請求項1または2記載の製造方法。

【請求項4】 遷移金属を含む不斉水素化触媒が光学活性配位子をもつ請求項1乃至3いずれかに記載の製造方法*

スキーム1



【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記の報告での(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール及び(S)-3-N-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールの製造方法は1)合成ステップが長く製造コストが高くなる、2)出発原料が高価格、3)トータル収率が低い、4)還元剤が極めて高価、5)生成物の精製にカラムクロマトグラフィーを使用するステップがあり、工業的な製法ではない等の欠点を有している。

【0005】

*法。

【請求項5】 光学活性配位子がホスフィン配位子である請求項4記載の製造方法。

【請求項6】 塩基がアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、アルコキシ化物、メルカプト化物もしくはナフチル化物、あるいは4級アンモニウムヒドロキサイドである請求項1乃至5いずれかに記載の製造方法。

【請求項7】 光学活性含窒素化合物が光学活性アミン化合物である請求項1乃至6いずれかに記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬、農業、各種化学品の原料や合成中間体として有用な(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール及び(S)-3-N-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールの新規な製法に関する。

【0002】

【従来の技術】(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール及び(S)-3-N-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールの合成法としては、W.J.Wheeler, F.Kuo, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, Vol. XXXVI, No. 3 (1995)が知られている。該製法は以下のスキーム1で表わすことができる。

【0003】

【化1】

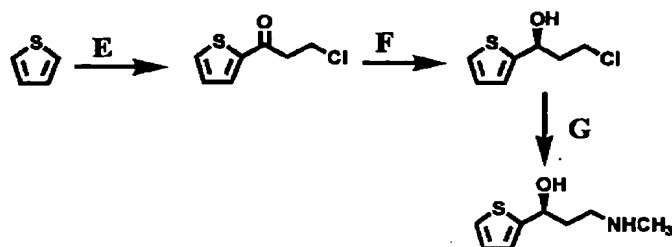
【課題を解決するための手段】これに対して本発明者らは(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール及び(S)-3-N-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールの工業的な製造方法を供することを目的に鋭意努力した結果、下記スキーム2に示すような工程で、安価なチオフェンから短工程(E, F, G)で容易かつ短時間に目的物質を製造する方法を見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

【化2】

3
スキーム2

4



すなわち、本発明の第一の発明は、1-(2-チエニル)-3-クロロプロパン-1-オンを遷移金属を含む不斉水素化触媒、塩基および光学活性含窒素化合物の存在下に水素と反応させることを特徴とする(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールの製造方法である。

【0007】また、本発明の第二の発明は、以下の1)~3)の工程からなることを特徴とする(S)-3-N-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールの製造方法である。

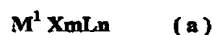
【0008】1)チオフエンと3-クロロプロピオン酸クロライドをフリーデルクラフツ触媒存在下で反応させることにより1-(2-チエニル)-3-クロロプロパン-1-オンを得る第一工程、2)1-(2-チエニル)-3-クロロプロパン-1-オンを遷移金属の不斉水素化触媒、塩基及び光学活性含窒素化合物の存在下に水素と反応させることにより(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールを得る第二工程、3)(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールをメチルアミンと反応させることにより(S)-3-N-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールを得る第三工程

また、本発明は、上記の不斉水素化触媒が、第VIII族金属の錯体、たとえば光学活性配位子をもつ金属錯体であることや、塩基がアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物あるいはその塩もしくは4級アンモニウム塩であること、含窒素不斉化合物としての光学活性化合物が光学活性アミン化合物であること等をその態様の一つともしている。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の遷移金属を含む不斉水素化触媒は、たとえば一般式(a)

【化3】



(M^1 はルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金等の第VIII族遷移金属であり、Xは水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基等を、Lは光学活性ホスフィン配位子や、光学活性有機砒素化合物配位子等を示す。m、nは整数を示す)で表わすことができる。

【0010】上記一般式(a)で示される遷移金属を含

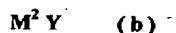
む不斉水素化触媒における M^1 はルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、白金などの第VIII族遷移金属であり、なかでもルテニウムが特に望ましい。Xは水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基を示す。Lは光学活性ホスフィン配位子等であり、たとえば、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINAP)、およびBINAPのナフチル環にアルキル基やアリール基置換基をもつBINAP誘導体、例えば2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-6, 6'-ジメチル-1, 1'-ビナフチル、BINAPのナフチル環が部分的に水素化されたBINAP誘導体、例えば2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-5, 6, 7, 8, 5', 6', 7', 8'-オクタヒドロ-1, 1'-ビナフチル、BINAPのリン原子上のベンゼン環にアルキル基置換基を1~5個もつBINAP誘導体、例えば2, 2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-6, 6'-ジメチル-1, 1'-ビフェニル、1-[(1'-2-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル)エチル]ジアミン、2, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、1-シクロヘキシル-1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1-置換-3, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ピロリジン、2, 3-O-イソプロピリデン-2, 3-ジヒドロキシ-1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、1, 2-ビス[(o-メトキシフェニル)フェニルホスフィノ]エタン、(置換-1, 2-ビス(ホスホラン)ベンゼン)、5, 6-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2-ノルボルネン、N, N'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-N, N'-ビス(1-フェニルエチル)エチレンジアミン、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、2, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ペンタンなどが挙げられる。さらに単座の一般式 $PR^1 R^2 R^3$ で示される光学活性ホスフィン配位子($R^1 R^2 R^3$ が三種とも異なる置換基からなる光学活性ホスフィン配位子、もしくは少なくとも一つの基が光学活性基である光学活性ホスフィン配位子)を用いてもよい。二座ホスフィン配位子の場合nは1~2であり、単座ホスフィン配位子の場合は3~4である。もちろん本発明に用いることのできる光学活性ホスフィン配位子はこれらに何ら限定されるも

のではなく、金属もルテニウムに何ら限定されるものではない。

【0011】本発明における上記遷移金属を含む不斉水素化触媒の使用量は反応容器や反応の形式あるいは経済性によっても異なるが反応基質であるカルボニル化合物に対して少なくとも1/100, 000、好ましくは1/10, 000のモル比用いることが出来、上限としては1/500好ましくは1/100に使用量をと定めることが好ましい。この範囲より少ないと反応時間がかかり、この範囲より多いと触媒の費用が過大となる。

【0012】塩基は、たとえば、一般式(b)

【化4】



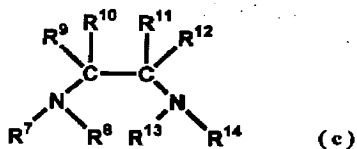
(M² はアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属を示し、Yはヒドロキシ基、アルコキシ基、メルカプト基、ナフチル基を示す。) で表わされる金属化合物、または、4級アンモニウムヒドロキサイドが用いられる。

【0013】具体的にはKOH、KOCH₃、KOCH(CH₃)₂、KC₁₀H₇、LiOH、LiOCH₃、LiOCH(CH₃)₂、(CH₃)₄N⁺OH⁻、C₆H₅CH₂N(CH₃)₃⁺OH⁻等が例示される。

【0014】上記の塩基の使用量は遷移金属を含む不斉水素化触媒に対して0.5当量以上、好ましくは2当量以上であり、上限としては100当量、好ましくは40当量以下である。この下限より少ないと反応時間がかかり、この上限より多いと触媒が失活しやすい。

【0015】本発明では、光学活性アミン化合物等の含窒素化合物を用いるが、このものはたとえば一般式NR⁴R⁵R⁶で示されるアミン化合物で、置換基のうち少なくとも一つが光学活性基であり、残りが水素あるいは飽和あるいは不飽和炭化水素基、アリール基である光学活性モノアミンであるか、あるいは一般式(c)

【化5】



(R⁷、R⁸、R¹³、R¹⁴は水素あるいは飽和あるいは不飽和炭化水素基、アリール基、ウレタン基、スルフォニル基等であり、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²はこれら置換基が結合している炭素が不斉中心となるように同じかもしくは異なる基であり、水素あるいはアルキル基、芳香族単環および多環式基、飽和あるいは不飽和炭化水素基、および環式炭化水素基等を示す。) で表わされる光学活性ジアミン化合物である。例えば光学活性な1, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1, 2-シクロヘキサジアン、1, 2-シクロヘプタンジアミン、2, 3-ジメチルブタンジアミン、1-メチル-2, 2-ジ

フェニルエチレンジアミン、1-イソブチル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ジフェニルエチレンジアミン、1-メチル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-イソブチル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-ベンジル-2, 2-ジ(p-メトキシフェニル)エチレンジアミン、1-メチル-2, 2-ジナフチルエチレンジアミン、1-イソブチル-2, 2-ジナフチルエチレンジアミン、1-イソプロピル-2, 2-ジナフチルエチレンジアミンなどの光学活性ジアミン化合物およびR⁷ ないしR¹⁴の置換基のうち1つないし2つがスルフォニル基あるいはウレタン基である光学活性ジアミン化合物を例示することができる。さらに用いることのできる光学活性ジアミンは例示した光学活性エチレンジアミン誘導体に限るものでなく光学活性なプロパンジアミン、ブタンジアミン、フェニレンジアミン誘導体を用いることができる。これら光学活性アミン化合物の使用量は遷移金属錯体に対し、モノアミン化合物の場合は1当量、好ましくは2当量以上であり、上限としては4当量以下が好ましい。これより少ないと反応が遅く、これより多いと触媒が失活しやすい。またジアミン化合物の場合は0.5当量、好ましくは1当量以上であり、上限としては2.5当量以下、好ましくは2当量以下が望ましい。これより少ないと反応が遅く、これより多いと触媒が失活しやすい。

【0016】本発明においては、触媒成分としての不斉水素化触媒における光学活性配位子の絶対構造と光学活性含窒素化合物の絶対配置の組合せが高い不斉収率を得るためには重要であり、たとえば後述の比較例に示すように、R-ホスフィン配位子とR, R'-ジアミンの組合せにより目的の(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールを与える。R-ホスフィン配位子とS, S'-ジアミンの組合せは、反応は進行するものの不斉収率は極端に低下する。

【0017】本発明においては触媒として使用する遷移金属を含む不斉水素化触媒、塩基および光学活性含窒素化合物の3成分は不斉水素化反応が円滑に進行し、高い不斉収率を達成するためには必要不可欠の成分であり、1成分たりとも不足すると十分な反応活性で高い光学純度のアルコール体は得られない。なお、本発明では、液体溶媒として、反応原料、触媒系を可溶化するものであれば適宜なものを用いることができる。例としてトルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素溶媒、ペンタン、ヘキサンなどの脂肪族炭化水素溶媒、塩化メチレンなどのハロゲン含有炭化水素溶媒、エーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコールなどのアルコール系溶媒、アセトニトリル、DMFやDM

る。生成物がアルコールであることからアルコール系溶媒が好適である。さらにより好ましくは2-プロパノールとする。

【0018】有機溶媒の量は反応基質の溶解度および経済性により判断される。2-プロパノールの場合基質濃度は、1%以下の低濃度から無溶媒に近い状態で反応を行うことができるが、好ましくは20質量%以上が好ましく、上限としては50質量%以下が望ましい。これより少ないと生産性が悪くなり、これより大きいと、触媒作用の低下等が懸念される。そして、本発明における水素の圧力は、少なくとも1気圧以上、好ましくは3気圧以上であり、上限としては100気圧以下、好ましくは30気圧以下が好ましい。これより低いと反応がおそくなり、これ以上では経済性が低くなる。10気圧以下でも高い活性を維持することも可能である。

【0019】反応温度は経済性を考慮して-30℃から100℃で行うことができるが、10~40℃の室温付近で反応を実施することができる。反応時間は反応基質濃度、温度、圧力等の反応条件によって異なるが数分から10時間で反応は完結する。

【0020】本発明における反応は反応形式がバッチ式においても連続式においても実施することができる。

【0021】スキーム2で示されるE工程はAhmed M. El-Khawaga, Maher E. El-Zohry and Mohamed T. Ismail, Phosphorus and Sulfur, 33, 25 (1987)に記載の方法に従い、チオフエンと3-クロロプロピオン酸クロライドをフリーデルクラフツ触媒存在下でアシル化反応することにより収率よく製造することができる。

【0022】スキーム2で示されるG工程は(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールを過剰のメチルアミン存在下でアミノ化することにより収率よく製造することができる。この反応におけるメチルアミンの使用量としては1当量から200当量まで使用することが出来るが、3級アミンの生成を抑えるという観点から5当量以上、また経済性の観点から30当量以下が好ましい。また、高圧下でも反応を実施することができる。反応温度は-78℃から100℃の範囲で行うことができるが、10~40℃の室温付近で反応を実施することができる。反応時間は反応条件により異なるが、数分から数時間で反応は完結する。なお本反応は無溶媒もしくは液体溶媒として反応基質を可溶化するものであれば適宜なものを用いることができる。例としてメタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコールなどアルコール系溶媒、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素溶媒、塩化メチレンなどのハロゲン含有炭化水素溶媒、アセトニトリル、DMFやDMSOなどヘテロ原子を含む有機溶媒、または水溶媒とこれらの混合溶媒中でも行うことができる。

【0023】

【実施例】以下実施例を示し、さらに詳しく本発明について説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0024】実施例1 1-(2-チエニル)-3-クロロプロパン-1-オンの合成

三口丸底フラスコに塩化アルミニウム(40g, 0.30mol)と二硫化炭素125mlを入れ5℃に冷却した。この溶液にニトロメタン(18.3g, 0.30mol)をゆっくり加え、30分攪拌した。さらに3-クロロプロピオン酸クロリド(31.7g, 0.25mol)を加えた後、チオフエン(21.0g, 0.25mol)をゆっくり加えた。5℃で1時間反応させた後、反応液を氷冷水300mlに加え、さらに1時間攪拌した。これにトルエンを加え、有機層を分離した。有機層を重曹水で洗浄した後、減圧下で濃縮し、微褐色液体39.5gを得た(収率90.5%)。

【0025】実施例2 (S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールの合成

シュレンク反応管にKOHの0.5M 2-プロパノール溶液(40μL)と(R,R)-ジフェニルエチレンジアミン(2.1mg, 0.01mmol)と1-(2-チエニル)-3-クロロプロパン-1-オン(873mg, 5.0mmol)および3mlの2-プロパノールをアルゴン気流下で装入し、脱気-アルゴン置換を行った後この溶液にさらにRuCl₂・((R)-BINAP)(dmf)₂(9.6mg, 0.01mmol)を加えて反応溶液を調整する。この溶液を脱気-アルゴン置換を繰り返し行ない、完全に溶解させた後、100mlのガラス製オートクレープに移し水素を所定圧まで圧入することにより反応を開始させた。28℃で6時間攪拌した後、常温にもどし反応化合物をガスクロマトグラフィーとH¹ NMR分析により生成物の同定と反応収率(99%以上)を求めた。さらに得られた(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールの光学純度は光学活性カラムを用いてHPLCにより決定し、97% eeの結果を得た。

【0026】実施例3 (S)-3-N-メチルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールの合成

三口丸底フラスコに40%メチルアミン/メタノール溶液(15.5g, 200mmol)を入れた。これに室温で、(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノール(3.53g, 20mmol)を滴下し30分反応した。減圧下、メタノール及びメチルアミンを留去した後、水を加えメチルt-ブチルエーテルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄した後、有機層を濃縮し、n-ヘプタンを加え、析出した固体を吸引濾過し、微黄色固体2.87gを得た(収率83.8%)。

【0027】

【発明の効果】本発明により、カラムなどによる煩雑な精製を行わずに簡便な操作で高純度、高収率かつ安価で

(S)-3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロ *チルアミノ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールを
 パノールの取得が可能となる。また、(S)-3-N-メ* 容易かつ短時間に製造することが可能となる。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4H039 CA60 CA62 CB20 CD10 CD20
 CF30